

## 2-取代苯基-5, 7-二羟基-3, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-4-酮衍生物, 其制备方法及其药物用途

### 技术领域

本发明涉及 2-取代苯基-5, 7-二羟基-3, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-4-酮衍生物, 其制备方法, 含有它们的药物组合物及其在预防和/或治疗治疗性功能障碍和其它与磷脂酶 5 (cGMP PDE5) 功能相关疾病中的用途。

### 背景技术

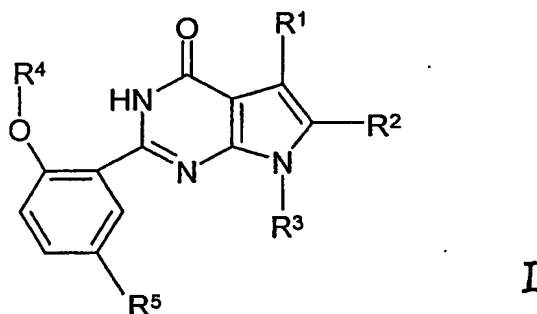
西地那非 (Sildenafil (W09428902)) 是第一种用于治疗男性勃起障碍的口服磷脂酶 5 抑制剂。它通过抑止阴茎海绵体组织中的磷脂酶 5 使平滑肌舒张, 增强阴茎充血导致勃起。西地那非对男性性器官勃起障碍有 80% 的有效率。

Pfizer Ltd. 还开发了大量其它 1, 6-二氢-吡咯[4, 3-d]嘧啶-7-酮衍生物, 并把它们的治疗范围扩大到其它可通过抑制磷脂酶 5 治疗的适应症。这些化合物可参见 EP0951098, W09849116, US6251904 和 W00024745, 其中后两篇专利包括了将 C-5 的取代苯基替换为取代吡啶-2-基的化合物。韩国 DONG A PHARM Co. Ltd. 在西地那非结构基础上研制了磺酰胺氮上单取代的衍生物(W00027848 和 W00198304)。最近 W00216364 中描述了 LG Chem. Invest. Ltd. 为提高其水溶性进一步开发的这些 1, 6-二氢-吡咯[4, 3-d]嘧啶-7-酮类化合物与聚乙二醇的衍生物。1, 5-二氢吡咯[3, 4-d]嘧啶-4-酮 和 1, 9-二氢嘌呤-6-酮类化合物也是 Pfizer Ltd. 开发的性功能障碍治疗剂 (US6100270)。WO 0160825 中列举的 3, 5-二氢吡咯[3, 2-d]嘧啶-4-酮类化合物可用于阳痿治疗。Bayer Co. Ltd. 新近公开了 3H-咪唑[5, 1-f][1, 2, 4]三嗪-4-酮类化合物 (DE19881732)。

### 发明内容

本发明的目的是提供治疗性功能障碍和其它与磷脂酶 5 功能有关疾病的化合物。

因此，本发明的一方面涉及一类新的芳香取代的 3,7-二氢吡咯 [2,3-d] 嘧啶-4-酮化合物及其药学上可接受的盐又称为 (Yonkenafil)，该化合物具有以下通式 I：



其中，

$R^1$  是 H； $C_1$ - $C_4$  直链或支链烷基； $C_1$ - $C_4$  卤代直链或支链烷基； $C_2$ - $C_6$  链烯基； $C_2$ - $C_4$  炔基；吡啶基、嘧啶基、咪唑基；除 H 外可任选地被选自下列的基团一或多取代：卤素，氰基，硝基，羟基、羧基、胍基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷酰基、 $C_3$ - $C_5$  环烷基、取代苯基、取代杂环、 $CONR^5R^6$ 、 $NR^5R^6$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NHSO_2R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ ；

$R^2$  是 H； $C_1$ - $C_3$  直链或支链烷基； $C_1$ - $C_3$  卤代直链或支链烷基； $C_2$ - $C_6$  链烯基； $C_2$ - $C_4$  炔基；取代苯基；除 H 外可任选地被选自下列的基团一或多取代：卤素，氰基，硝基，羟基、羧基、胍基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷酰基、 $C_3$ - $C_5$  环烷基、取代杂环、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6R^7$ 、 $CO_2R^8$ 、 $NHSO_2R^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ ；

$R^3$  是 H， $C_1$ - $C_6$  直链或支链烷基，并可被  $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧取代； $C_2$ - $C_4$  链烯基； $C_2$ - $C_4$  炔基；

$R^4$  是 H， $C_1$ - $C_6$  直链或支链烷基，并可被  $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧取代； $C_2$ - $C_4$  链烯基； $C_2$ - $C_4$  炔基；

$R^5$  是 H,  $C_1-C_4$  直链或支链烷基, 并可任选地被 OH,  $NR^6R^7$ , CN,  $CONR^6R^7$  或  $CO_2R^8$  取代;  $C_2-C_4$  链烯基, 并可任选地被 CN,  $CONR^6R^7$  或  $CO_2R^8$  取代;  $NR^6R^7$  任选取代的  $C_2-C_4$  烷氧基; OH 或  $NR^6R^7$  任选取代的 ( $C_2-C_3$  烷氧基)  $C_1-C_2$  直链或支链烷基;  $CONR^6R^7$ ;  $CO_2R^8$ ; 卤素;  $NR^6R^7$ ;  $NHSO_2NR^6R^7$ ;  $NHSO_2R^9$ ;  $SO_2NR^{10}R^{11}$  或可任选地被甲基取代的苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基或三唑基;

$R^6$  和  $R^7$  分别为 H 或  $C_1-C_4$  直链或支链烷基, 或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉基, 哌啶基, 吗啉基, 4-N( $R^{12}$ )-哌嗪基或咪唑基, 所述基团可以任选地被甲基和羟基取代;

$R^8$  是 H 或  $C_1-C_6$  直链或支链烷基, 可被  $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷基胺基、二烷基胺基取代; 取代苯基、取代杂环; 其中的取代苯基和取代杂环上的取代基同上所述;

$R^9$  是  $NR^6R^7$  任选取代的  $C_1-C_3$  烷基;

$R^{10}$  和  $R^{11}$  分别是 H 或  $C_1-C_{12}$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  卤代直链或支链烷基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  炔基或  $C_3-C_6$  环烷基; 或一起形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N( $R^{13}$ )-哌嗪基; 或和它们相连的氮原子形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N( $R^{13}$ )-哌嗪基; 这些基团可以任选地被 OH、CN、 $CO_2R^8$ 、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基,  $NR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$  取代; 取代苯基、取代杂环, 或被取代苯基、取代杂环取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基, 这些基团可以被 OH、 $CO_2R^8$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$  进一步取代或以羰基与另一取代苯基或取代杂环相连;

$R^{12}$  是 H;  $C_1-C_6$  直链或支链烷基, 并可任选地被苯基、羟基取代的  $C_2-C_3$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基取代;  $C_1-C_3$  氟代烷基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  炔基或  $C_3-C_6$  环烷基;

$R^{13}$  是 H;  $C_1-C_6$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基; 羟基取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基;  $NR^{14}R^{15}$  取代的

$C_2-C_6$  直链或支链烷基；苯基取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基； $CONR^{14}R^{15}$  取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基； $CO_2R^8$  取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基；带有取代苯或取代杂环基的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基； $CO_2R^8$ ， $CONR^{14}R^{15}$ ， $CSNR^{14}R^{15}$  或  $C(NH)NR^{14}R^{15}$ ； $C_1-C_3$  卤代直链或支链烷基； $C_2-C_6$  链烯基； $C_2-C_6$  炔基或  $C_3-C_6$  环烷基；聚乙二醇 ( $n=2-20$ ) 基，其可任选地被  $C_1-C_6$  烷基末端取代；

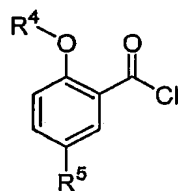
$R^{14}$  和  $R^{15}$  分别为 H； $C_1-C_4$  直链或支链烷基； $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基；或羟基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基；或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉（酮）基、哌啶基、吗啉基；

取代苯基是指苯基上被一或多个  $C_1-C_4$  烷氧基、卤素、氰基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基取代；取代杂环包括含一或二个氮原子的六元环及其氮氧化物；含二或三个氮、氧、硫原子的五元环；杂环上的取代基是  $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、氨基以及  $C_1-C_4$  直链或支链烷氨基、 $C_1-C_4$  烷氧氨基。

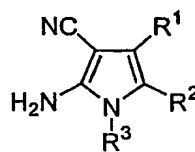
本发明的另一个方面涉及制备上述通式 I 化合物的方法以及所使用的中间体。

制备上述通式 I 化合物的方法包括，

使 IE 化合物与 IF 化合物

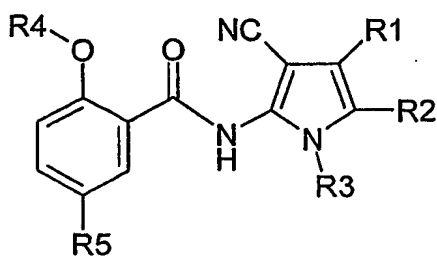


IE



IF

在惰性溶剂如二氯甲烷，甲苯等中进行反应，生成 ID 化合物：

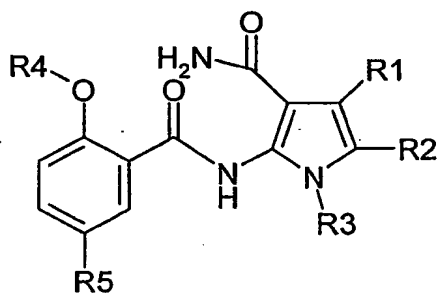


ID

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同前所述,

该反应以有机碱如叔胺, 吡啶为催化剂和酸中和剂, 反应温度从  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $80^{\circ}\text{C}$ 。

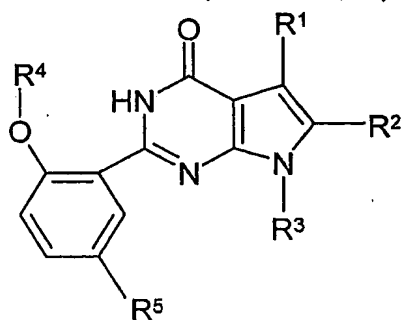
然后使 ID 化合物在酸性水溶液中加热, 一般使用磷酸, 得到 IA 化合物



IA

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同上,

再使 IA 化合物进行环合反应, 得到通式 I 化合物:



I

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同上,

环合反应类似通常合成嘧啶酮的方法,反应可在酸、碱或中性条件下在合适的溶剂中加热回流进行。其中优选使用醇或胺类碱金属盐,或者采用有机碱,并优选以醇类为溶剂,例如使用叔丁醇钾或乙醇钠在乙醇中回流。

或者,使相应的 ID 化合物进行环合反应,直接得到通式 I 化合物。

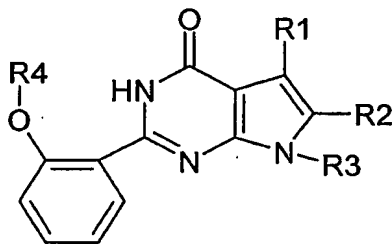
该反应一般是使化合物 ID 在五氧化二磷、水与叔胺、特别是二甲基环己基胺的混合物中加热至 100-300°C 下完成;

还可以通过使化合物 ID 在碱性过氧化氢水溶液中于室温或加热下进行所述反应,可使用过氧化氢和尿素的复合物;

所述反应也可在酸性(一般是盐酸)下在含水或无水的条件下于室温或加热下进行。

或者,作为通式 I 特例的其中  $R^5$  为  $SO_2NR^{11}R^{12}$  的通式 I 化合物可按照下述方法制备:

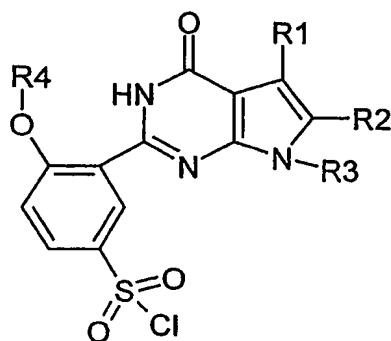
使  $R^5$  为 H 的 IE 化合物与 IF 化合物反应,得到 IC 化合物:



IC

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  和  $R^4$  的定义同上,

然后使 IC 化合物与氯磺酸反应,得到 IB 化合物:



IB

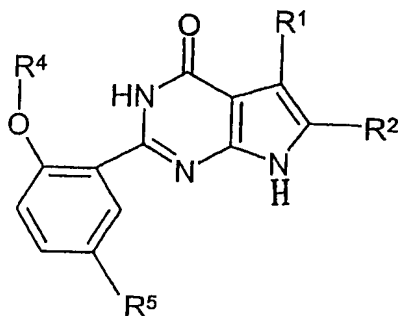
其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  和  $R^4$  的定义同上,

该反应一般是将化合物 IC 加入到过量的氯磺酸中加热。所述反应也可在二氯甲烷、氯仿和其它惰性或极性非质子溶剂中进行。特别是反应物在氯磺酸中溶解度不好时,上述溶剂尤为重要。反应温度最高可升至  $100^\circ\text{C}$  而不出现明显的副产物,但通常是在冰水浴中进行反应。

再使化合物 IB 与适当的胺进行酰化反应,得到其中  $R^5$  为  $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  的通式 I 化合物,其中的  $R^{11}$  和  $R^{12}$  的定义同前所述。

此酰化反应可在二氯甲烷、氯仿、叔胺和其它惰性或极性非质子溶剂中进行,反应温度从  $-78^\circ\text{C}$  到  $100^\circ\text{C}$ 。可使用等量或过量的胺。过量的胺既是反应物,也是溶剂。

或者,使 IG 化合物(其中的  $R^3$  为 H 的式 I 化合物):



IG

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同上,

与 IH 化合物进行反应,生成通式 I 化合物,



其中 X 为 Cl, Br 或 I,  $R^3$  的定义同上,

所述反应在非极性质子溶剂中进行, 以有机或无机碱催化, 常用碱金属碳酸盐如碳酸钾在酮类溶剂如丙酮中加热回流进行。

任选地, 使通式 I 化合物与药学上可接受的酸反应, 将其转变为其相应的盐。

上述方法中所使用的中间体化合物 IE 由相应的市售芳香羧酸与二氯亚砷、草酰氯等以常规酰氯合成法制备。

使用草酰氯时反应在非质子溶剂如二氯甲烷、氯仿、甲苯等中进行, 反应温度从  $-10^{\circ}\text{C}$  到  $60^{\circ}\text{C}$ 。使用等量或过量不超过 4 倍的草酰氯并以 0.05 到 1 倍当量的二甲基甲酰胺为催化剂。反应时间为 2-10 小时, 所得反应液可直接投入化合物 ID 的制备或以减压蒸馏制备纯品。

使用二氯亚砷时反应在非质子溶剂和二氯甲烷、氯仿、甲苯等中进行或直接以二氯亚砷为溶剂, 反应最好在回流状态下进行。反应时间在 0.5-3 小时, 所得反应液可直接投入化合物 ID 或以减压蒸馏制备纯品。

所使用的中间体化合物 IF 则可以丙二腈与相应的取代 2-氨基酮类物质按下列文献报导的通法合成:

Wiley RH, et al J Am. Chem. Soc, 1948: 70, 2005; Johnson RW. et al J Heterocyclic Chem. 1997, 14, 383; 以及 Wamhoff H, et al Synthesis 1976, 51.

反应可在水中以碱金属氢氧化物如氢氧化钾、氢氧化钠等为催化剂进行, 反应温度从  $4^{\circ}\text{C}$  到  $60^{\circ}\text{C}$ 。反应液稀释后过滤、干燥得到产品。使用水溶性不好的取代 2-氨基酮类物质时, 反应可在水、有机两相中以相转移催化剂催化进行, 也可在有机溶剂中用含氮有机碱如吡啶、三乙胺等为催化剂进行。产物用重结晶纯化。



本发明的另一方面涉及用于治疗包括人在内的雄性动物勃起机能障碍的药物组合物。该组合物中含有本发明通式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及一或多种药学上可接受的稀释剂、赋型剂或载体。

本发明的另一方面涉及制备治疗或预防包括人在内的雄性动物勃起机能障碍的药物组合物的方法，包括将通式 I 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的稀释剂、赋型剂或载体一起配制。

虽然本发明化合物主要是设计用于治疗勃起机能障碍或男性性机能障碍，但它们也可以用来治疗女性性机能障碍，包括与阴蒂失调有关的性欲高潮机能障碍。

因此，本发明的另一方面涉及通式 I 化合物用于制备治疗或预防包括人在内的雄性动物勃起机能障碍以及与磷脂酶 5 有关疾病的药物的用途。

上述与磷脂酶 5 有关的疾病为：男性性功能(勃起)障碍、女性性功能障碍，早产，痛经，良性前列腺增生，膀胱阻塞，失禁，规则或不规则心绞痛，高血压，肺高压，充血性心衰，动脉硬化，中风，外周循环系统疾病，血管开放性降低，慢性哮喘，过敏性哮喘，支气管炎，过敏性鼻炎，青光眼，胃肠运动紊乱，惊厥前兆，川崎综合性，硝酸酯耐受，多发性硬化，糖尿病外周神经综合症，阿尔茨海默症，急性呼吸系统衰竭，牛皮癣，皮肤坏疽，癌细胞转移，脱发，胡桃夹食管，肛裂和缺氧性血管收缩。

本发明化合物可能发生互变异构，所有具有通式 I 的化合物的互变异构体和其它同分异构体及它们的混合物都在本发明的保护范围内。

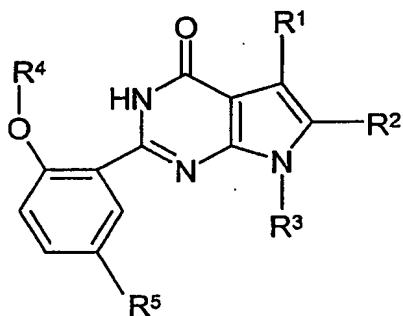
本发明中存在一个或一个以上不对称中心的化合物可能有光学或差向异构体，它们可经动力学结晶及色谱等经典方法拆分。它们还可用手性原料和试剂进行不对称合成制得。所有这些光学或差向

异构体及它们的混合物均在本发明的保护范围内。

本发明化合物可与无机酸或有机酸以及与无机碱或有机碱形成可药用的盐类，

本发明化合物与无机酸或有机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、葡萄糖酸、乳酸、马来酸、富马酸、甲磺酸、羟乙酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、半乳糖醛酸、谷氨酸、天门冬氨酸以及无机碱或有机碱形成的可药用盐类及它们的混合物均在本发明的保护范围内。

在本发明的一个优选方案中，涉及下列通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐：



其中，

$R^1$  是  $C_1-C_3$  直链或支链烷基；其可任选地被选自下列的基团一或多取代： $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷酰基、取代苯基、取代杂环、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6R^7$ ；

$R^2$  是 H； $C_1-C_3$  直链或支链烷基；其任选地被选自下列的基团一或多取代：取代苯基、取代杂环、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6R^7$ ；

$R^3$  是 H； $C_2-C_4$  直链或支链烷基，并可被  $C_3-C_4$  环烷基、 $C_1-C_3$  烷氧取代； $C_2-C_4$  链烯基； $C_2-C_4$  炔基；

$R^4$  是 H， $C_1-C_4$  直链或支链烷基，并可被  $C_3-C_5$  环烷基、 $C_1-C_3$  烷氧取代； $C_2-C_4$  链烯基； $C_2-C_4$  炔基；

$R^5$  是 H,  $C_1-C_4$  直链或支链烷基, 并可任选地被 OH,  $NR^6R^7$ , CN,  $CONR^6R^7$  或  $CO_2R^8$  取代;  $NR^6R^7$  任选取代的  $C_2-C_4$  烷氧基;  $NR^6R^7$ ;  $NHSO_2NR^6R^7$ ;  $NHSO_2R^9$ ;  $SO_2NR^{10}R^{11}$  或可任选地被甲基取代的苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基或三唑基;

$R^6$  和  $R^7$  分别为 H 或  $C_1-C_4$  直链或支链烷基, 或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉基, 哌啶基, 吗啉基, 4-N( $R^{12}$ )-哌嗪基或咪唑基, 所述基团可以任选地被甲基和羟基取代;

$R^8$  是 H 或  $C_1-C_4$  直链或支链烷基;

$R^9$  是  $NR^6R^7$  任选取代的  $C_1-C_3$  烷基;

$R^{10}$  和  $R^{11}$  分别是 H 或  $C_1-C_{12}$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  卤代直链或支链烷基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  炔基或  $C_3-C_6$  环烷基; 或一起形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N( $R^{13}$ )-哌嗪基; 或和它们相连的氮原子形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N( $R^{13}$ )-哌嗪基; 所述基团可以任选地被 OH、CN、 $CO_2R^8$ 、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基,  $NR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$  取代; 取代苯基、取代杂环, 或被取代苯基、取代杂环取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基, 所述基团可以被 OH、 $CO_2R^8$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$  进一步取代或以羰基与另一取代苯基或取代杂环相连;

$R^{12}$  是 H;  $C_1-C_6$  直链或支链烷基, 并可任选地被苯基、羟基取代的  $C_2-C_3$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基取代;  $C_2-C_6$  链烯基或  $C_3-C_6$  环烷基;

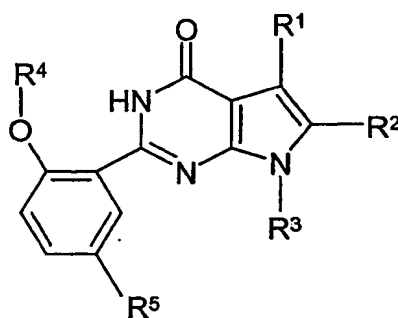
$R^{13}$  是 H;  $C_1-C_6$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基; 羟基取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基;  $NR^{14}R^{15}$  取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基; 苯基取代的  $C_2-C_3$  直链或支链烷基;  $CONR^{14}R^{15}$  取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基;  $CO_2R^8$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $CSNR^{14}R^{15}$  或  $C(NH)NR^{14}R^{15}$ ;  $C_1-C_3$  卤代直链或支链烷基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  炔基或  $C_3-C_6$  环烷基;

$R^{14}$  和  $R^{15}$  分别为 H;  $C_1-C_4$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代

的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基；或羟基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基；或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉（酮）基、哌啶基、吗啉基；

取代苯基是指苯基上被一或多个  $C_1-C_4$  烷氧基、卤素、氰基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基取代；取代杂环包括含一或二个氮原子的六元环及其氮氧化物；含二或三个氮、氧、硫原子的五元环；杂环上的取代基是  $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、氨基以及  $C_1-C_4$  直链或支链烷氨基、 $C_1-C_4$  烷氧氨基。

在本发明的更优选实施方案中，涉及通式 I 化合物及其药学上可接受的盐：



其中，

$R^1$  是  $C_2-C_3$  直链或支链烷基；其可任选地被选自下列的基团一或多取代：取代杂环、 $NR^6R^7$ ；

$R^2$  是 H；

$R^3$  是 H； $C_2-C_4$  直链或支链烷基，并可被  $C_3-C_4$  环烷基取代； $C_2-C_4$  链烯基； $C_2-C_4$  炔基；

$R^4$  是  $C_2-C_4$  直链或支链烷基，并可被  $C_1-C_3$  烷氧取代； $C_2-C_4$  链烯基； $C_2-C_4$  炔基；

$R^5$  是  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ；

$R^6$  和  $R^7$  与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉基，哌啶基，吗啉基；

$R^8$  是 H 或  $C_1-C_4$  直链或支链烷基;

$R^{10}$  和  $R^{11}$  分别是 H 或  $C_1-C_{12}$  直链或支链烷基;  $C_3-C_6$  环烷基; 或一起形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N( $R^{13}$ )-哌嗪基; 或和它们相连的氮原子形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N( $R^{13}$ )-哌嗪基; 所述基团可以任意地被 OH、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基,  $NR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$  取代; 取代苯基、取代杂环, 或被取代苯基、取代杂环取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基, 所述基团可以被 OH、 $CO_2R^8$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$  进一步取代或以羰基与另一取代苯基或取代杂环相连;

$R^{13}$  是 H;  $C_1-C_3$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_2-C_3$  直链或支链烷基; 羟基取代的  $C_2-C_3$  直链或支链烷基;  $NR^{14}R^{15}$  取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基; 苯基取代的  $C_2-C_3$  直链或支链烷基;  $CONR^{14}R^{15}$  取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基;  $CO_2R^8$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ;

$R^{14}$  和  $R^{15}$  分别为 H;  $C_1-C_4$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基; 或羟基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基; 或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基;

取代苯基是指苯基上被一或多个  $C_1-C_4$  烷氧基、卤素、氰基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基取代; 取代杂环包括含一或二个氮原子的六元环及其氮氧化物; 含二或三个氮、氧、硫原子的五元环; 杂环上的取代基是  $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、氨基以及  $C_1-C_4$  直链或支链烷氨基、 $C_1-C_4$  烷氧氨基。

本发明特别优选下列化合物:

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-甲氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能

的其它盐酸盐;

2-[2-正丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-烯丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-正丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙氧羰基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(吡咯烷基-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-[3-(2-氧-吡咯烷基-1)正丙胺-N-磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐

酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-[2-(吡咯烷基-1)乙胺-N-磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(吗啉代-4-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(3-(吗啉代-4)正丙胺-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(2-(吗啉代-4)乙胺-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(2,6-二甲基吗啉代-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(1-苄基哌啶-4-氨基磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(2-(哌啶-1-基)乙胺-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-苄基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-苄基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的

其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;  
2-[2-乙氧基-5-(4-苯并[1,3]二茂-5-基甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-{2-乙氧基-5-[4-(3-苯基正丙烷-1-基)哌啶-1-磺酰]苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(正丙胺-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(N,N-双(2-羟基乙基)氨基磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-{2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基)-N-甲基]氨基磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-{2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基)-N-乙基]氨基磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-{2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基)-N-正丁基]氨基磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-{2-乙氧基-5-(对乙氧羰基苯胺)-N-磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;



2-[2-乙氧基-5-(邻苯甲酰基苯胺)-N-磺酰}苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(N2-乙酰肼基)-N1-磺酰}苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(2-二甲基胺基乙胺)-N-磺酰}苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰}苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰}苯基]-5-吗啉代甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰}苯基]-5-(嘧啶-2)甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰}苯基]-5-甲基-7-烯丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐。

通式 I 化合物可以制成固体口服制剂,如片剂,丸剂,胶囊和粉末剂;也可以制成液体口服制剂,如悬浮剂、溶解剂、乳剂和糖浆剂。这些制剂可以含有常规的各种赋型剂,如润湿剂、增甜剂、芳香剂和防腐剂等,也可以含有常规的功能性赋型剂,如填充剂(淀粉、糖类)、粘合剂(羧甲基纤维素等)、分散剂(碳酸钠、钙等)、

稀释剂(甘油)、吸收促进剂(季铵类化合物)、润滑剂(硬脂酸盐)和吸收剂(高岭土)。

通式 I 化合物可以也可以制成膏剂外用。通式 I 化合物同样适合于制成静脉注射剂。

一般来说,对于人类,口服本发明化合物是优选的途径,因为这个途径最为方便,避免了在阴茎海绵体内用药时遇到的不便。对于患者有吞咽障碍或口服后有药物吸收损伤时,可以采用非肠道用药,例如经舌下、颊、透皮和注射给药。

对于兽医使用,根据通常的兽医实践以合适的可接受的制剂形式施用通式 I 化合物或其无毒性的盐,兽医师将决定最适合于具体雄性动物的剂量范围和给药途径。

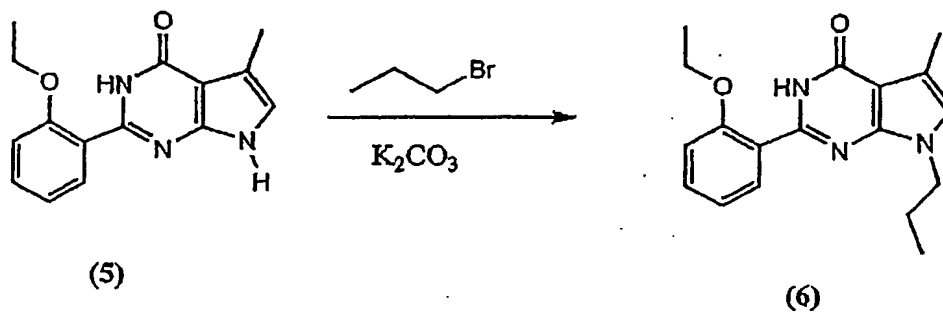
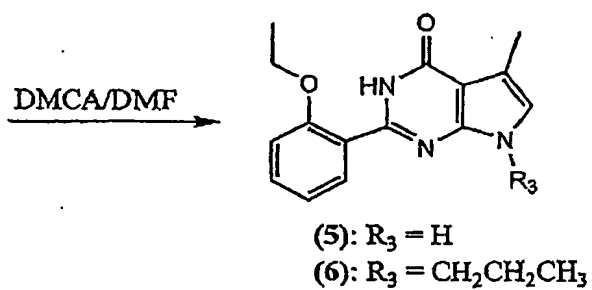
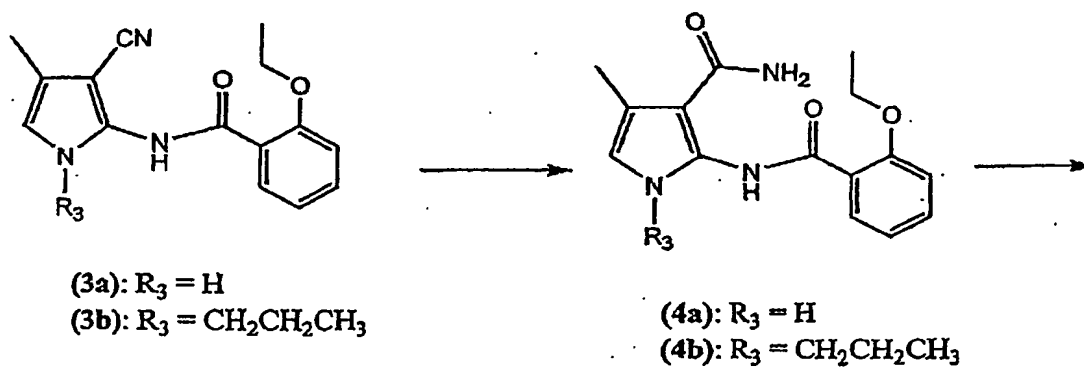
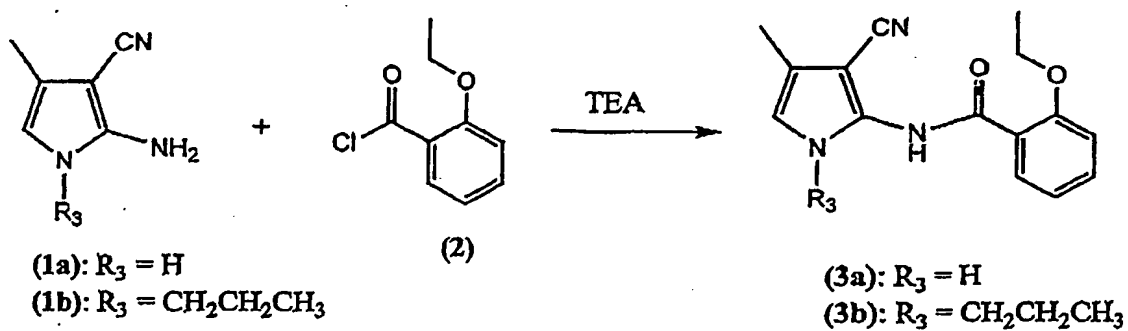
在大鼠和狗体内毒性试验中,在给药剂量最高达到 3mg/kg 静脉内注射和口服本发明化合物的情况下,均未显示出任何不良的急性毒性的明显迹象。采用小鼠做体内毒性试验时,静脉内注射剂量高达 100mg/kg 时未发生死亡。以化合物 I-HCl 为例单次给药小鼠 LD50 值为 2000mg/kg。

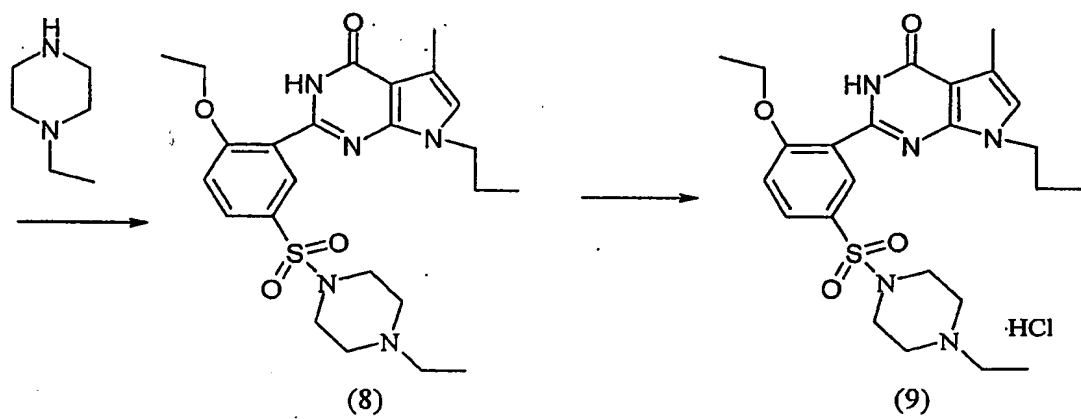
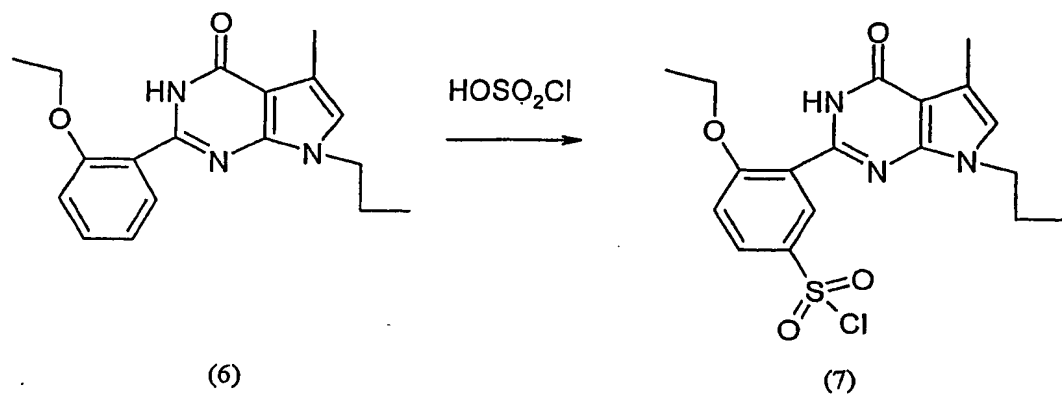
#### 具体实施方式

现以 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮及其单盐酸盐和二盐酸盐为例,说明本发明通式 I 化合物的制备方法。

实施例 1: 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐和二盐酸盐的制备。

合成路线:





- (1a) 2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯;  
(1b) N-丙基-2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯;  
(2) 2-乙氧基苯甲酰氯;  
(3a) N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺;  
(3b) N-(3-氰基-4-甲基-1-正丙基-1H-吡咯-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺  
(4a) 2-(2-乙氧基苯甲酰胺基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺;  
(4b) 2-(2-乙氧基苯甲酰胺基)-4-甲基-1-正丙基-1H-吡咯-3-甲酰胺  
(5) 2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-3,7-二氢-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮;  
(6) 2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮;  
(7) 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯;  
(8) 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮。

制备 1. N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺 (3a) 和 N-(3-氰基-4-甲基-1-正丙基-1H-吡咯-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺 (3b);

将 2-乙氧基苯甲酸 (10.0g, 60.2mmol) 加入到二氯亚砷 (20ml) 中, 混合物搅拌回流 40 分。减压蒸出剩余的二氯亚砷, 将残余物溶于二氯甲烷 (150ml) 中。

在冰浴搅拌下, 将上述得到的 2-乙氧基苯甲酰氯溶液在 30 分内滴加到化合物 (1a) (7.0g, 56.8mmol) 溶于四氢呋喃 (80ml) 和三乙

胺(8.5ml, 61.0mmol)的溶液中。加完后再于 0° C 下搅拌 1 小时。反应液经水洗和硅藻土过滤后与 20g 硅胶混合蒸干。残留物在硅胶(80g)柱上用二氯甲烷洗脱, 得到 7.5g 固体产品 (3a), 收率 48%。分析用样品用柱层析(展开剂: 二氯甲烷: 正己烷=1: 2)和重结晶(二氯甲烷: 正己烷=1: 5)制得。

熔点: 183-184°C (升华 162°C);

IR (cm<sup>-1</sup>): 3326, 3309, 2981, 2938, 2915, 2854, 2208, 1647, 1593, 1471, 1309, 1302, 1232, 1039, 923, 727, 655, 648;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.70 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.32 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.20 (dd, J=7.9 and 1.8 Hz, 1H), 10.69 (brs, 1H), 10.80 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (CH<sub>3</sub>) 10.6, 15.0; (CH<sub>2</sub>) 65.7; (CH) 110.3, 112.3, 121.4, 132.1, 134.2; (C) 78.7, 115.6, 119.2, 119.4, 136.7, 157.0, 163.2;

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 287 (M+NH<sub>4</sub>).

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): C 66.90%; H 5.61%; N 15.60%; O 11.88%.

同法由 (1b) 得到化合物 (3b), 收率 41%.

熔点: 58-61°C;

IR (cm<sup>-1</sup>): 3596, 3336, 2969, 2937, 2877, 2216, 1676, 1658, 1603, 1571, 1537, 1475, 1431, 1292, 1232, 1122, 1037, 927, 789, 752, 577;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.88 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.58 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.73 (t, J=7.4Hz, 2H), 4.30 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.23 (dd, J=7.9 and 1.8 Hz, 1H), 9.62 (brs, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (CH<sub>3</sub>) 11.1, 14.8; (CH<sub>2</sub>) 23.6, 48.3, 65.2;

(CH) 112.5, 117.0, 121.3, 132.5, 134.1; (C) 89.2, 115.6, 119.8, 120.5, 131.2, 157.1, 165.0;

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 329 (M+NH<sub>4</sub>).

制备 2. 2-(2-乙氧基苯甲酰胺基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (4a) 和 2-(2-乙氧基苯甲酰胺基)-4-甲基-1-正丙基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (4b);

将制备 1 中制得的 N-(3-氟基-4-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺 (3a) (2.00g, 7.44mmol) 或 N-(3-氟基-4-甲基-1-正丙基-1H-吡咯-2-基)-2-乙氧基苯甲酰胺 (3b) (2.30g, 7.44mmol) 与 85%磷酸 (14.8ml) 混合, 搅拌下在 130 °C 保温 20 分。将冷却后的混合物倒入碎冰 (80g) 中。将沉淀滤出, 干燥后得暗红色固体产品 (3a) 或 (3b), 收率都是 80%。所得产物 (3a) 和 (3b) 无须纯化直接用于下一步反应。

制备 3. 2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-3,7-二氢吡咯 [2,3-d] 嘧啶-4-酮 (5) 和 2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯 [2,3-d] 嘧啶-4-酮 (6);

将制备 2 中得到的 2-(2-乙氧基苯甲酰胺基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (4a) (7.0g, 25.5mmol) 和二甲基环己基胺 (20ml) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (100ml) 中搅拌回流 11 小时。减压蒸出溶剂后残渣用二氯甲烷提取, 二氯甲烷层用水洗, 无水硫酸钠干燥后蒸干。残渣中加入正己烷 (80ml) 研磨, 过滤得到 6.0g 产品 (5), 收率 91%。

熔点: 219-221°C;

IR (cm<sup>-1</sup>): 3187, 3114, 3062, 2978, 2923, 1658, 1587, 1460, 1321, 1292, 1250, 1044, 771, 763;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.13

(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.79 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 11.35 (brs, 1H), 11.54 (brs, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ (CH3) 11.2, 14.5; (CH2) 64.2; (CH) 113.0, 118.0, 120.6, 130.1, 131.9; (C) 105.0, 113.6, 121.9, 148.5, 149.8, 156.5, 159.2;

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  287 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

同法由 (4b) 得到化合物 (6), 收率 85%.

熔点:  $124-127^\circ\text{C}$ ;

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3234, 3184, 3141, 3103, 3056, 2956, 2943, 2869, 1654, 1595, 1567, 1468, 1311, 1267, 1243, 1191, 1118, 1047, 758;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 0.88 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.23 (t, 3H), 1.80 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 4.08 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.22 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.01 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 8.35 (dd,  $J=8.0$  and  $1.9\text{Hz}$ , 1H), 11.02 (brs, 1H).

制备 4. 2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢-吡咯 [2,3-d] 嘧啶-4-酮 (6)

将制备 3 中得到的化合物 (5) (1.5g, 5.57mmol)、正溴丙烷 (2.0g, 16.3mmol) 和碳酸钾 (5g, 36.2mmol) 混合于丙酮 (15ml) 中加热搅拌回流 15 小时。滤去固体后减压蒸干。以二氯甲烷为展开剂柱层析, 得到 0.6g 产品 (6), 收率 35%。理化数据同上。

制备 5. 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯 [2,3-d] 嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (7)

将制备 4 中得到的 2-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯 [2,3-d] 嘧啶-4-酮 (6) (1.25g, 4.01mmol) 分两批在  $0^\circ\text{C}$



搅拌下加入到氯磺酸(4ml)在乙酸乙酯(20ml)的溶液中。所得溶液在 0℃下搅拌反应 30 分钟后再于室温下搅拌反应 3 小时。将反应液倒入冰水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)的混合物中。分出有机层后用冷水(5ml)洗涤,无水硫酸钠干燥后蒸干,得到 1.33g 黄色泡沫状产物,收率 81%。所得物直接用于下一步反应。

化合物 1. 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮(8)

在 0℃搅拌下,将制备 5 中得到的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢-3H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯(7)(1.00g, 2.44mmol)溶于二氯甲烷(20ml)中。缓缓加入 1-乙基哌嗪(0.78ml, 6.10mmol)。反应液在 0℃搅拌 5 分钟后,再于室温下搅拌反应 5 小时。水洗,无水硫酸钠干燥后蒸干,得到 1.2g 黄色泡沫状产物。柱层析(乙酸乙酯: 甲醇 20: 1),得到 0.89g 黄色固体,收率 75%。

熔点: 174-176℃ (EtOAc);

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 2960, 2923, 2869, 2862, 2767, 1682, 1560, 1458, 1355, 1282, 1247, 1172, 1149, 739, 615, 588, 555;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 0.99 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.61 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.77-1.86 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (brs, 4H), 3.05 (brs, 4H), 4.08 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.29-4.37 (q, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J=8.7$  and  $2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.74 (d,  $J=2.2$ , 1H), 10.63 (brs, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (CH<sub>3</sub>) 11.0, 11.3, 11.8, 14.3; (CH<sub>2</sub>) 23.8, 45.9, 46.1, 51.6, 51.7, 65.8; (CH) 112.9, 121.1, 130.6, 131.3; (C) 105.7, 114.6, 121.4, 127.8, 146.8, 147.3, 159.3, 159.6;

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  505 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

元素分析 ( $C_{24}H_{33}N_3O_4S$ ): 理论值 C 59.12%; H 6.82%; N 14.36%;  
实测值 C 59.38%; H 7.10%; N 14.12%。

化合物 1-HCl. 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮单盐酸盐 (9)

将游离碱(化合物 1) (1.00g, 2.05mmol) 溶于乙醚(10ml)和二氯甲烷(10ml) 中, 搅拌下向其中滴加用乙醚(10ml) 稀释的 4M 盐酸-二氧六环(0.51ml, 2.04mmol) 溶液。滴完后在室温下继续搅拌 20 分钟, 过滤, 干燥得到 1.01g 单盐酸盐, 收率 94%。

熔点: 147-150°C;

IR ( $cm^{-1}$ ): 2964, 2931, 2675, 2599, 2462, 1668, 1574, 1456, 1348, 1167, 933, 588;

$^1H$  NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$ 0.72 (m, 3H), 1.24 (t,  $J=7.3Hz$ , 3H), 1.45 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.77-3.81 (all brs, 8H), 3.20 (q, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.22 (s, 1H)。

元素分析 ( $C_{24}H_{33}N_3O_4S \cdot HCl$ ) 理论值 C 55.00%; H 6.54%; N 13.36%; 实测值 C55.28%; H 6.41%; N 13.07%。

化合物 1-2HCl. 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮二盐酸盐:

熔点: 177-180°C;

IR ( $cm^{-1}$ ): 2962, 2929, 2677, 2597, 2456, 1652, 1569, 1458, 1357, 1276, 1162, 1093, 1027, 939, 731, 582;

$^1H$  NMR ( $D_2O$ ):  $\delta$ 0.64 (t,  $J=7.4Hz$ , 3H), 1.23 (t,  $J=7.3Hz$ , 3H), 1.40 (t,  $J=6.9Hz$ , 3H), 1.51 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.12 (q, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.10 (d,  $J=9.1Hz$ , 1H), 7.68 (dd,  $J=8.8$  和  $2.3Hz$ , 1H), 8.16 (d,  $J=2.3Hz$ , 1H)。

按照与之相类似的方法, 采用相应的原料, 可以合成下列化合物:

化合物 2.2-[2-甲氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮;

由2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯(IE)与2-甲氧基苯甲酰氯(IF)开始反应, 经相应的中间体ID、IA、IG(IH)、IC制得4-甲氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯(IB), 再与1-乙基哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (t, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 2.32 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.48 (brs, 4H), 3.04 (brs, 4H), 4.08 (t, 2H), 4.14 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H).

MS (ES):  $m/z$  491 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 3.2-[2-正丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由氨2-基-3-氰基-4-甲基吡咯(IE)与2-正丙氧基苯甲酰氯(IF)开始反应, 经相应的中间体ID、IA、IG(IH)、IC制得4-正丙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯(IB), 再与1-乙基哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (t, 3H), 1.00 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.36 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.50 (brs, 4H), 3.04 (brs, 4H), 4.08 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 519 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 4. 2-[2-烯丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯 (IE) 与 2-烯丙氧基苯甲酰氯 (IF) 反应, 经相应的中间体 ID、IA、IG (IH)、IC 制得 4-烯丙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯 (IB), 再与 1-乙基哌嗪反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.83 (t, 3H), 0.97 (t, 3H), 1.82 (, 2H), 2.37 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (brs, 4H), 3.07 (brs, 4H), 4.07 (t, 2H), 4.62 (m, 2H), 5.24 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.97 (br, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 517 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 5. 2-[2-正丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-乙基吡咯 (IE) 与 2-正丙氧基苯甲酰氯 (IF) 反应, 经相应的中间体 ID、IA、IG (IH)、IC 制得 4-正丙氧基-3-(5-乙基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯 (IB), 再与 1-乙基哌嗪反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (t, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.04 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.35 (q, 2H), 2.46 (brs, 4H), 2.68 (q, 2H), 3.05 (brs, 4H), 4.09 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 533 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 6. 2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与 1-甲基哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  0.90 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (brs, 4H), 3.04 (brs, 4H), 4.08 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H).

MS (ES):  $m/z$  491 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 7. 2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-乙基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基苯甲酰氯 (IF) 反应, 经相应的中间体 ID、IA、IG (IH)、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-乙基-4-氯-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯 (IB), 再与 1-甲基哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (t, 3H), 1.54-1.64 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.53 (m, 6H), 3.04 (brs, 4H), 4.09 (t, 2H), 4.37 (q, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  505 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 8. 2-[2-乙氧基-5-(4-乙氧羰基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-

正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯(1B)与1-乙氧羰基哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.90 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.62 (t, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (brs, 4H), 3.07 (brs, 4H), 4.05 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 4.41 (q, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.67 (s, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  549 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 9.2-[2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯(1B)与1-(2-羟乙基)哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (t, 3H), 1.61 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.49-2.58 (m, 6H), 3.07 (brs, 4H), 3.67 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.33 (q, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  521 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 10.2-[2-乙氧基-5-(吡咯烷基-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯(1B)与吡咯烷反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (t, 3H), 1.61 (t, 3H), 1.81 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 4.10 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.83 (t, 1H), 10.76 (brs, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 462 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 11. 2-[2-乙氧基-5-[3-(2-氧-吡咯烷基-1)正丙胺-N-磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与 3-(2-氧-吡咯烷基-1)正丙胺反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (t, 3H), 1.55 (t, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.94 (t, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.28 (m, 4H), 4.07 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 6.30 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 10.79 (brs, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 533 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 12. 2-[2-乙氧基-5-[2-(吡咯烷基-1)乙胺-N-磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与 2-(吡咯烷基-1)乙胺反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (t, 3H), 1.59 (t, 3H), 1.64 (brs, 4H), 1.81 (q, 2H), 2.33 (brs, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.33 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 505 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 13. 2-[2-乙氧基-5-(吗啉代-4-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-甲基吡啶 (IE) 与 2-乙氧基-1-

(吗啉代-4-磺酰)苯甲酰氯 (IF) 反应, 经相应的中间体 ID 制得 2-[2-乙氧基-5-(吗啉代-4-磺酰)苯基]-5-甲基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮 (IG), 再与正溴丙烷 (IH) 反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t, 3H), 1.64 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 4.10 (t, 2H), 4.39 (q, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H), 10.89 (brs, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  478 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 14. 2-[2-乙氧基-5-(3-(吗啉代-4)正丙胺-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与 3-(吗啉代-4)正丙胺反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (t, 3H), 1.59 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.84 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 6H), 3.11 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.11 (t, 2H), 4.32 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.95 (brs, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  535 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 15. 2-[2-乙氧基-5-(2-(吗啉代-4)乙胺-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与 2-(吗啉代-4)乙胺反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t, 3H), 1.58 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.32 (m,



4H), 2.44 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.06 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 10.82 (brs, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 521 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 16. 2-[2-乙氧基-5-(2,6-二甲基吗啉代-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基-5-(2,6-二甲基吗啉代-4-磺酰)苯甲酰氯 (IF) 反应, 经相应的中间体 ID 制得 2-[2-乙氧基-5-(2,6-二甲基吗啉代-4-磺酰)苯基]-5-甲基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮 (IG), 再与正溴丙烷 (IH) 反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.87 (t, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.61 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.96 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.33 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.76 (br, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 506 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 17. 2-[2-乙氧基-5-(1-苄基哌啶-4-氨基磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 1-正丙基-2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基-5-(1-苄基哌啶-4-氨基磺酰)苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 可以得到标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82 (t, 3H), 1.50-1.80 (m, 9H), 2.01 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.21-7.27 (m, 5H), 7.84 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 581 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 18. 2-[2-乙氧基-5-(2-(哌啶-1-基)乙胺-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与 2-(哌啶-1-基)乙胺反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 7H), 1.79 (m 2H), 2.38 (s, 3H), 2.57 (brs, 4H), 2.65 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.77 (s, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 519 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 19. 2-[2-乙氧基-5-(4-苄基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 1-正丙基-2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基-5-(4-苄基哌嗪-1-磺酰)苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经中间体 ID 可以得到标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (t, 3H), 1.62 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.63 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 4.07 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 5H), 7.78 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H), 10.64 (brs, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 567 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 20. 2-[2-乙氧基-5-(4-苄基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 1-正丙基-2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯 (IE) 与 2-

乙氧基-5-(4-苯基哌嗪-1-磺酰)苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经中间体 ID 制得 1-正丙基-2-(2-乙氧基-5-(4-苯基哌嗪-1-磺酰)苯甲酰胺基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (1A) 再经环合反应, 可以得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t, 3H), 1.64 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.29 (m, 8H), 4.11 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.84-7.05 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 10.64 (brs, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  553 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 21. 2-[2-乙氧基-5(哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与过量哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.91 (t, 3H), 1.60 (t, 3H), 1.77-1.86 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (brs, 4H), 2.96 (brs, 4H), 4.08 (t, 2H), 4.29-4.35 (q, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.68 (s, 1H);

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  477 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 22. 2-[2-乙氧基-5-(4-苯并[1, 3]二茂-5-基甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-4-酮:

由 1-正丙基-2-氨基-3-氟基-4-甲基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基-5-(4-苯并[1, 3]二茂-5-基甲基哌嗪-1-磺酰)苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经中间体 ID 制得 1-正丙基-2-(2-乙

氧基-5-(4-苯并[1,3]二茂-5-基甲基哌嗪-1-磺酰)苯甲酰胺基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(IA)再经环合反应,可以得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87(t, 3H), 1.63(t, 3H), 1.76(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.51(brs, 4H), 3.08(brs, 4H), 3.38(s, 2H), 4.08(t, 2H), 4.34(q, 2H), 5.89(s, 2H), 6.61(s, 1H), 6.62-6.80(m, 3H), 7.11(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 8.76(d, 1H), 10.64(s, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  611 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 23.2-[2-乙氧基-5-[4-(3-苯基正丙烷-1-基)哌啶-1-磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯(IB)与 4-(3-苯基正丙烷-1-基)哌啶反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90(t, 3H), 1.23-1.31(m, 5H), 1.50-1.85(m, 9H), 2.25(t, 2H), 2.41(s, 3H), 2.52(m, 2H), 3.77(d, 2H), 4.09(t, 2H), 4.34(q, 2H), 6.61(s, 1H), 7.08-7.29(m, 6H), 7.80(dd, 1H), 8.78(d, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  594 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 24.2-[2-乙氧基-5-(正丙胺-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 1-正丙基-2-氨基-3-氰基-4-乙基吡咯(IE)与 2-乙氧基苯甲酰氯(IF)开始反应,经相应的中间体 ID、IA、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-乙基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯(IB),再与正丙胺反应制得标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94–0.99 (m, 6H), 1.52 (q, 2H), 1.61 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.92 (brs, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 4.82 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 10.90 (brs, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  450 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 25. 2-[2-乙氧基-5-(N,N-双(2-羟基乙基)氨基磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 1-正丙基-2-氨基-3-氰基-4-乙基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经相应的中间体 ID、IA、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-乙基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯 (IB), 再与 N,N-双(2-羟基乙基)胺反应制得标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t, 3H), 1.58 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.32 (t, 4H), 3.85 (t, 4H), 4.10 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 10.84 (brs, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  496 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 26. 2-[2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基)-N-甲基]氨基磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 1-正丙基-2-氨基-3-氰基-4-乙基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经相应的中间体 ID、IA、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-乙基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯 (IB), 再与 N-(2-羟基乙基)-N-甲基胺反应制得标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (t, 3H), 1.62 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.41 (s,

3H), 2.87(s, 3H), 3.20(t, 2H) 3.77(t, 2H), 4.10(t, 2H), 4.35(q, 2H), 6.65(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.85(dd, 1H), 8.79(d, 1H), 10.89(brs, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 466 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 27. 2-[2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基-N-乙基)氨基磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 1-正丙基-2-氨基-3-氰基-4-乙基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经相应的中间体 ID、IA、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-乙基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯 (IB), 再与 N-(2-羟基乙基)-N-乙基胺反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90(t, 3H), 1.18(t, 3H), 1.62(t, 3H), 1.79(m, 2H), 2.41(s, 3H), 3.30(m, 4H) 3.75(t, 2H), 4.08(t, 2H), 4.32(q, 2H), 6.61(s, 1H), 7.10(d, 1H), 7.86(d, 1H), 8.81(d, 1H), 10.69(brs, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 480 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 28. 2-[2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基)-N-正丁基]氨基磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与 N-(2-羟基乙基)-N-正丁基胺反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.85-0.93(m, 6H), 1.29-1.40(m, 2H), 1.49-1.65(m, 35), 1.82, 2H), 2.40(s, 3H), 3.15-3.30(m, 4H), 3.78(t, 2H), 4.11(t, 2H), 4.38(q, 2H), 6.66(s, 1H), 7.12(d, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.82(d, 1H), 10.96(brs, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 508 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 29. 2-[2-乙氧基-5-(对乙氧羰基苯胺)-N-磺酰}苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基-5-(对乙氧羰基苯胺)-N-磺酰}苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经相应的中间体 ID、IA 制得 2-[2-乙氧基-5-(对乙氧羰基苯胺)-N-磺酰}苯基]-5-甲基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮 (IG), 再与正溴丙烷 (IH) 反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.49 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 43.95 (t, 2H), 4.16-4.32 (m, 4H), 6.60 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.79-7.90 (m, 3H), 8.70 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 566 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 30. 2-[2-乙氧基-5-(邻苯甲酰基苯胺)-N-磺酰}苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与邻苯甲酰基苯胺反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 4.13 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.0-7.55 (m, 7H), 7.72 (dd, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.62 (brs, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 588 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 31. 2-[2-乙氧基-5-(N2-乙酰肼基)-N1-磺酰}苯基]-5-甲基

-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与乙酰肼反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t, 3H), 1.56 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.27 (q, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.74 (m, 2H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  465 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 32. 2-[2-乙氧基-5-(2-二甲基胺基乙胺)-N-磺酰}苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由上述制备 5 所得的 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-正丙基-4,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)-苯磺酰氯 (IB) 与 2-二甲基胺基乙胺反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (t, 3H), 1.61 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.09 (m, 6H), 2.36 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  479 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 33. 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-乙基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经相应的中间体 ID、IA、IG (IH)、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-乙基-4-氧-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯 (IB), 再与 1-乙基哌嗪反应制得标题化合物。



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90–0.95 (m, 6H), 1.56–1.60 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.49 (brs, 4H), 2.53 (q, 2H), 3.06 (m, 4H), 4.05 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.90 (br, 1H);

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  519 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 34. 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰) 苯基]-5-吗啉代甲基-7-正丙基-3, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-吗啉代甲基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经相应的中间体 ID、IA、IG (IH)、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-吗啉代甲基-4-氧-7-正丙基-3, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-2-基) 苯磺酰氯 (IB), 再与 1-乙基哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90–1.00 (m, 6H), 1.61 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.32–2.56 (m, 8H), 3.06 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.34 (q, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H).

MS ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  576 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

化合物 35. 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰) 苯基]-5-(嘧啶-2) 甲基-7-正丙基-3, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-(嘧啶-2) 甲基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经相应的中间体 ID、IA、IG (IH)、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-吗啉代甲基-4-氧-7-正丙基-3, 7-二氢吡咯[2, 3-d]嘧啶-2-基) 苯磺酰氯 (IB), 再与 1-乙基哌嗪反应制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90–1.00 (m, 6H), 1.60 (m, 6H), 1.75 (m, 2H),

2.37 (q, 2H), 2.53 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 8.68-8.71 (m, 3H).

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 569 (M+NH<sub>4</sub>).

化合物 36. 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-烯丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮:

由 2-氨基-3-氰基-4-甲基吡咯 (IE) 与 2-乙氧基苯甲酰氯 (IF) 开始反应, 经相应的中间体 ID、IA、IG (IH)、IC 制得 4-乙氧基-3-(5-甲基-4-氧-7-烯丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)苯磺酰氯 (IB), 再与 1-乙基哌嗪反应制得标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00 (t, 3H), 1.65 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.09 (br, 4H), 4.31 (q, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.96 (dd, 1H), 5.01 (dd, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.77 (br 1H);

MS (ES<sup>+</sup>): m/z 503 (M+NH<sub>4</sub>).

## 实施例 2

### 阴茎勃起实验

为证实本发明通式 I 化合物对治疗功能性阳痿的效力, 参照 BISCHOFF 的方法完成了以雄性家兔为模型的阴茎勃起实验 (Bischoff E.; Schneider K, *International Journal of Impotence Research*, 2001, 13, 230-235).

将 3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮衍生物盐酸盐溶于水, 静脉注射于清醒的家兔 (0.1mg-3mg/kg). 通过比较注射药物前以及注射药物后即刻、30、60、90 和 120 分钟时家兔阴茎长度获得阴茎勃

起效果。几个典型化合物在家兔阴茎勃起实验中的结果列于表 1。

表 1. 3, 7-二氢吡咯 [2, 3-d] 嘧啶-4-酮衍生物阴茎勃起效果

化合物	家兔阴茎长度 (mm)				
	即刻	30 (分钟)	60 (分钟)	90 (分钟)	120 (分钟)
化合物 1-HC1	8.3	5.7	5.3	2.0	1.3
化合物 1-2HC1	1.3	3.0	2.0	1.0	1.0
化合物 6-2HC1	0.0	5.3	2.7	1.7	0.0
化合物 8-2HC1	2.7	1.7	1.3	0.7	0.0
化合物 19-2HC1	1.7	4.0	4.3	4.0	0.0

\*表列数据是三只家兔重复实验结果的平均值。

实验结果证明 3, 7-二氢吡咯 [2, 3-d] 嘧啶-4-酮衍生物治疗功能性阳痿的效果优良, 其具有显效快和作用时间长的特点, 尤其是化合物 1-1HC1 效果极其显著。

### 实施例 3

#### 单次给药对雄性小鼠性交功能影响的实验

雄鼠购入后与雌素化雌鼠合笼 2 天, 使雄鼠获得性经验。合笼后取出雌鼠, 雄鼠休 5 天, 后进行正式实验: 各样品口服给药 24mg/kg, 阳性组给与西地那非柠檬酸盐 (伟哥) 24mg/kg, 对照组给与等体积生理盐水 (0.1ml/10g), 给药后 50 分钟将待测雄鼠置于观察容器内 (直径 24cm, 高 24cm), 适应 5 分钟, 后放入 2 只雌素化雌鼠, 使用松下 WVCP410/G 型监视器在无干扰条件下观察 20 分钟内雄鼠的性行为, 记录动物的跨骑潜伏期、跨骑次数、交配潜伏期以及配次数。全部实验均在 21-24℃ 环境下进行, 并且于上午 11 点前完成。本发明中的化合物与空白及阳性药物西地

那非柠檬酸盐对比实验结果列于表 2。

实验结果证明，化合物 1-HCl 口服给药后小鼠各项性功能指标明显加强，即跨骑及交配潜伏期明显缩短，交配次数明显增多。而且作用比阳性药西地那非柠檬酸盐组更强，尤其交配次数与阳性药组相比明显增多 ( $P < 0.05$ )。化合物 6-HCl 口服给药后小鼠各项性功能指标亦明显加强，更突出的是与阳性药西地那非柠檬酸盐组相比小鼠交配潜伏期显著缩短。因此本发明通式 I 化合物可明显增强小鼠的性功能，且其效果强于西地那非柠檬酸盐。

表 2. 3,7-二吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮衍生物对雄鼠各项性功能指标的影响 (均值±标准差)

组别	动物数	跨骑潜伏期 (分钟)	跨骑次数	交配潜伏期 (分钟)	交配次数
生理盐水	17	8.9±3.69	7.1±3.62	16.2±4.02	3.4±4.64
化合物 1-HCl	9	2.6±1.13**	7.6±2.70	7.1±5.62**	13.1±8.77** <sup>#</sup>
化合物 6-HCl	8	6.4±3.07	8.0±3.93	8.8±5.85*	9.0±8.50
西地那非柠檬酸盐	19	5.0±4.74*	12.7±7.18	8.2±4.02**	8.2±5.25*

与生理盐水组比较 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , 与西地那非柠檬酸盐组比较 <sup>#</sup>  $P < 0.05$

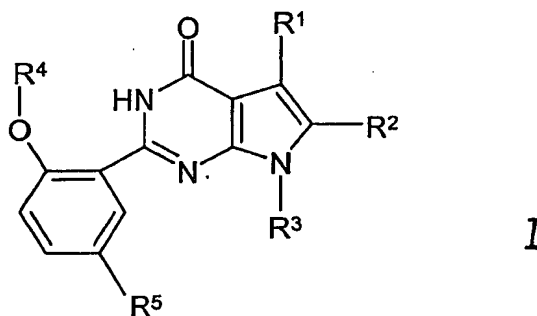
#### 实施例 4: 式 I 化合物抑制磷酸二酯酶的活性

式 I 化合物的抑制磷酸二酯酶 5 的活性测定是参考文献方法 (Hidaka H et al Biochim. Biochim. Biophys. Acta 1976, 429, 485. Kim D-K et al Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 3013) 完成的。采用 SPA 技术, 利用化学荧光的方法进行 PDE5 抑制活性的测定。具体的方法是: 首先以微孔板液闪发光计数仪 (TopCount 计数仪)

测定 PDE5 反应体系的反应时间曲线及酶浓度曲线, 确定最佳的反应条件。在优化的条件下, 进行 PDE5 抑制作用试验, 结论是分子式 I 的化合物对磷酸二酯酶 5 的抑制强于西地那非。以化合物 1-HCl 为例, 当药物浓度为  $10^{-8}$  mol/L 时, 它对磷酸二酯酶 5 的抑制率为 65.62%, 而西地那非为 31.67%。

## 权利要求

### 1. 通式 I 化合物或其药学上可接受的盐



其中,

其中,

$R^1$  是 H;  $C_1-C_4$  直链或支链烷基;  $C_1-C_4$  卤代直链或支链烷基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_4$  炔基; 吡啶基、嘧啶基、咪唑基; 除 H 外可任选地被选自下列的基团一或多取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基、羧基、胍基、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷酰基、 $C_3-C_6$  环烷基、取代苯基、取代杂环、 $CONR^5R^6$ 、 $NR^5R^6$ 、 $CO_2R^7$ 、 $NHSO_2R^8$ 、 $SO_2NR^9R^{10}$ ;

$R^2$  是 H;  $C_1-C_3$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  卤代直链或支链烷基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_4$  炔基; 取代苯基; 除 H 外可任选地被选自下列的基团一或多取代: 卤素, 氰基, 硝基, 羟基、羧基、胍基、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷酰基、 $C_3-C_6$  环烷基、取代杂环、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6R^7$ 、 $CO_2R^8$ 、 $NHSO_2R^9$ 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ ;

$R^3$  是 H,  $C_1-C_6$  直链或支链烷基, 并可被  $C_3-C_6$  环烷基、 $C_1-C_4$  烷氧取代;  $C_2-C_4$  链烯基;  $C_2-C_4$  炔基;

$R^4$  是 H,  $C_1-C_6$  直链或支链烷基, 并可被  $C_3-C_6$  环烷基、 $C_1-C_4$  烷氧取代;  $C_2-C_4$  链烯基;  $C_2-C_4$  炔基;

$R^5$  是 H,  $C_1-C_4$  直链或支链烷基, 并可任选地被 OH,  $NR^6R^7$ , CN,

CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 或 CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 取代; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 链烯基, 并可任选地被 CN, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 或 CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 取代; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基; OH 或 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 任选取代的 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基) C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 直链或支链烷基; CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; 卤素; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; NHSO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> 或可任选地被甲基取代的苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基或三唑基;

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 分别为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 直链或支链烷基, 或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉基, 哌啶基, 吗啉基, 4-N(R<sup>12</sup>)-哌嗪基或咪唑基, 所述基团可以任选地被甲基和羟基取代;

R<sup>8</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基, 可被 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基胺基、二烷基胺基取代; 取代苯基、取代杂环; 其中的取代苯基和取代杂环上的取代基同上所述;

R<sup>9</sup> 是 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基;

R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 分别是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 直链或支链烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 卤代直链或支链烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基; 或一起形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N(R<sup>13</sup>)-哌嗪基; 或和它们相连的氮原子形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N(R<sup>13</sup>)-哌嗪基; 这些基团可以任选地被 OH、CN、CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 直链或支链烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> 取代; 取代苯基、取代杂环, 或被取代苯基、取代杂环取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基, 这些基团可以被 OH、CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> 进一步取代或以羰基与另一取代苯基或取代杂环相连;

R<sup>12</sup> 是 H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基, 并可任选地被苯基、羟基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基取代; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 氟代烷基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基;

R<sup>13</sup> 是 H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基; C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基; 羟基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基; NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> 取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基; 苯基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基; CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>

取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基;  $CO_2R^8$  取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基; 带有取代苯或取代杂环基的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基;  $CO_2R^8$ ,  $CONR^{14}R^{15}$ ,  $CSNR^{14}R^{15}$  或  $C(NH)NR^{14}R^{15}$ ;  $C_1-C_3$  卤代直链或支链烷基;  $C_2-C_6$  链烯基;  $C_2-C_6$  炔基或  $C_3-C_6$  环烷基; 聚乙二醇 ( $n=2-20$ ) 基, 其可任选地被  $C_1-C_6$  烷基末端取代;

$R^{14}$  和  $R^{15}$  分别为 H;  $C_1-C_4$  直链或支链烷基;  $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基; 或羟基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基; 或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基;

取代苯基是指苯基上被一或多个  $C_1-C_4$  烷氧基、卤素、氰基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基取代; 取代杂环包括含一或二个氮原子的六元环及其氮氧化物; 含二或三个氮、氧、硫原子的五元环; 杂环上的取代基是  $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、氨基以及  $C_1-C_4$  直链或支链烷氨基、 $C_1-C_4$  烷氧氨基。

## 2. 权利要求 1 中所述的化合物,

其中,

$R^1$  是  $C_1-C_3$  直链或支链烷基; 其可任选地被选自下列的基团一或多取代:  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷酰基、取代苯基、取代杂环、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6R^7$ ;

$R^2$  是 H;  $C_1-C_3$  直链或支链烷基; 其任选地被选自下列的基团一或多取代: 取代苯基、取代杂环、 $CONR^6R^7$ 、 $NR^6R^7$ ;

$R^3$  是 H;  $C_2-C_4$  直链或支链烷基, 并可被  $C_3-C_4$  环烷基、 $C_1-C_3$  烷氧取代;  $C_2-C_4$  链烯基;  $C_2-C_4$  炔基;

$R^4$  是 H,  $C_1-C_4$  直链或支链烷基, 并可被  $C_3-C_4$  环烷基、 $C_1-C_3$  烷氧取代;  $C_2-C_4$  链烯基;  $C_2-C_4$  炔基;

$R^5$  是 H,  $C_1-C_4$  直链或支链烷基, 并可任选地被 OH,  $NR^6R^7$ , CN,  $CONR^6R^7$  或  $CO_2R^8$  取代;  $NR^6R^7$  任选取代的  $C_2-C_4$  烷氧基;  $NR^6R^7$ ;



$\text{NHSO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{NHSO}_2\text{R}^9$ ;  $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  或可任选地被甲基取代的苯基, 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噁唑基, 噻唑基, 噻吩基或三唑基;

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  分别为 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  直链或支链烷基, 或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉基, 哌啶基, 吗啉基, 4-N( $\text{R}^{12}$ )-哌嗪基或咪唑基, 所述基团可以任选地被甲基和羟基取代;

$\text{R}^8$  是 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  直链或支链烷基;

$\text{R}^9$  是  $\text{NR}^6\text{R}^7$  任选取代的  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基;

$\text{R}^{10}$  和  $\text{R}^{11}$  分别是 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  直链或支链烷基;  $\text{C}_1\text{-C}_3$  卤代直链或支链烷基;  $\text{C}_2\text{-C}_6$  链烯基;  $\text{C}_2\text{-C}_6$  炔基或  $\text{C}_3\text{-C}_6$  环烷基; 或一起形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N( $\text{R}^{13}$ )-哌嗪基; 或和它们相连的氮原子形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基、4-N( $\text{R}^{13}$ )-哌嗪基; 所述基团可以任选地被 OH、CN、 $\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  直链或支链烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷氧基、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$  取代; 取代苯基、取代杂环, 或被取代苯基、取代杂环取代的  $\text{C}_1\text{-C}_6$  直链或支链烷基, 所述基团可以被 OH、 $\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$  进一步取代或以羰基与另一取代苯基或取代杂环相连;

$\text{R}^{12}$  是 H;  $\text{C}_1\text{-C}_6$  直链或支链烷基, 并可任选地被苯基、羟基取代的  $\text{C}_2\text{-C}_3$  烷基或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基取代;  $\text{C}_2\text{-C}_6$  链烯基或  $\text{C}_3\text{-C}_6$  环烷基;

$\text{R}^{13}$  是 H;  $\text{C}_1\text{-C}_6$  直链或支链烷基;  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷氧基取代的  $\text{C}_2\text{-C}_6$  直链或支链烷基; 羟基取代的  $\text{C}_2\text{-C}_6$  直链或支链烷基;  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  取代的  $\text{C}_2\text{-C}_6$  直链或支链烷基; 苯基取代的  $\text{C}_2\text{-C}_3$  直链或支链烷基;  $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$  取代的  $\text{C}_1\text{-C}_6$  直链或支链烷基;  $\text{CO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{CSNR}^{14}\text{R}^{15}$  或  $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ;  $\text{C}_1\text{-C}_3$  卤代直链或支链烷基;  $\text{C}_2\text{-C}_6$  链烯基;  $\text{C}_2\text{-C}_6$  炔基或  $\text{C}_3\text{-C}_6$  环烷基;

$\text{R}^{14}$  和  $\text{R}^{15}$  分别为 H;  $\text{C}_1\text{-C}_4$  直链或支链烷基;  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷氧基取代的  $\text{C}_2\text{-C}_4$  直链或支链烷基; 或羟基取代的  $\text{C}_2\text{-C}_4$  直链或支链烷基; 或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉(酮)基、哌啶基、吗啉基;

取代苯基是指苯基上被一或多个  $C_1-C_4$  烷氧基、卤素、氰基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基取代；取代杂环包括含一或二个氮原子的六元环及其氮氧化物；含二或三个氮、氧、硫原子的五元环；杂环上的取代基是  $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、氨基以及  $C_1-C_4$  直链或支链烷氨基、 $C_1-C_4$  烷氧氨基。

3. 权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物，

其中，

$R^1$  是  $C_2-C_3$  直链或支链烷基；其可任选地被选自下列的基团一或多取代：取代杂环、 $NR^6R^7$ ；

$R^2$  是 H；

$R^3$  是 H； $C_2-C_4$  直链或支链烷基，并可被  $C_3-C_4$  环烷基取代； $C_2-C_4$  链烯基； $C_2-C_4$  炔基；

$R^4$  是  $C_2-C_4$  直链或支链烷基，并可被  $C_1-C_3$  烷氧取代； $C_2-C_4$  链烯基； $C_2-C_4$  炔基；

$R^5$  是  $SO_2NR^{10}R^{11}$ ；

$R^6$  和  $R^7$  与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉基，哌啶基，吗啉基；

$R^8$  是 H 或  $C_1-C_4$  直链或支链烷基；

$R^{10}$  和  $R^{11}$  分别是 H 或  $C_1-C_{12}$  直链或支链烷基； $C_3-C_6$  环烷基；或一起形成吡咯啉（酮）基、哌啶基、吗啉基、4-N( $R^{13}$ )-哌嗪基；或和它们相连的氮原子形成吡咯啉（酮）基、哌啶基、吗啉基、4-N( $R^{13}$ )-哌嗪基；所述基团可以任意地被 OH、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_3$  烷氧基， $NR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$  取代；取代苯基、取代杂环，或被取代苯基、取代杂环取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基，所述基团可以被 OH、 $CO_2R^8$ 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{13}R^{14}$  进一步取代或以羰基与另一取代苯基或取代杂环相连；

$R^{13}$  是 H； $C_1-C_3$  直链或支链烷基； $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_2-C_3$  直

链或支链烷基；羟基取代的  $C_2-C_3$  直链或支链烷基； $NR^{14}R^{15}$  取代的  $C_2-C_6$  直链或支链烷基；苯基取代的  $C_2-C_3$  直链或支链烷基； $CONR^{14}R^{15}$  取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基； $CO_2R^8$ ， $CONR^{14}R^{15}$ ；

$R^{14}$  和  $R^{15}$  分别为 H； $C_1-C_4$  直链或支链烷基； $C_1-C_3$  烷氧基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基；或羟基取代的  $C_2-C_4$  直链或支链烷基；或与和它们相连的氮原子一起形成吡咯啉（酮）基、哌啶基、吗啉基；

取代苯基是指苯基上被一或多个  $C_1-C_4$  烷氧基、卤素、氰基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1-C_4$  直链或支链烷基取代；取代杂环包括含一或二个氮原子的六元环及其氮氧化物；含二或三个氮、氧、硫原子的五元环；杂环上的取代基是  $C_1-C_4$  直链或支链烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、氨基以及  $C_1-C_4$  直链或支链烷氨基、 $C_1-C_4$  烷氧氨基。

4. 权利要求 1-3 所述的化合物，其选自：

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮，其单盐酸盐，二盐酸盐及可能的其它盐酸盐；

2-[2-甲氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮，及其盐酸盐；

2-[2-正丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮，及其盐酸盐；

2-[2-烯丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮，其单盐酸盐，二盐酸盐及可能的其它盐酸盐；

2-[2-正丙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮，其单盐酸盐，二盐酸盐及可能的其它盐酸盐；

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮，其单盐酸盐，二盐酸盐及可能的

其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙氧羰基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(吡咯烷基-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-[3-(2-氧-吡咯烷基-1)正丙胺-N-磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-[2-(吡咯烷基-1)乙胺-N-磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(吗啉代-4-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(3-(吗啉代-4)正丙胺-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(2-(吗啉代-4)乙胺-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能

的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(2,6-二甲基吗啉代-N-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(1-苄基哌啶-4-氨基磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(2-(哌啶-1-基)乙胺-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-苄基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-苄基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-苯并[1,3]二茂-5-基甲基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-[4-(3-苄基正丙烷-1-基)哌啶-1-磺酰]苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(正丙胺-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(N,N-双(2-羟基乙基)氨基磺酰)苯基]-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基)-N-甲基]氨基磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基)-N-乙基]氨基磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-[N-(2-羟基乙基)-N-正丁基]氨基磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(对乙氧羰基苯胺)-N-磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(邻苯甲酰基苯胺)-N-磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(N2-乙酰胼基)-N1-磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(2-二甲基胺基乙胺)-N-磺酰}苯基}-5-甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

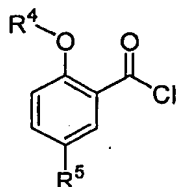
2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-乙基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮,其单盐酸盐,二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-吗啉代甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

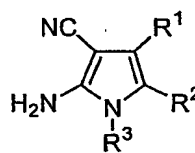
2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-(嘧啶-2)甲基-7-正丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐;

2-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-磺酰)苯基]-5-甲基-7-烯丙基-3,7-二氢吡咯[2,3-d]嘧啶-4-酮, 其单盐酸盐, 二盐酸盐及可能的其它盐酸盐。

5. 制备通式 I 化合物的方法,  
使 IE 化合物与 IF 化合物:



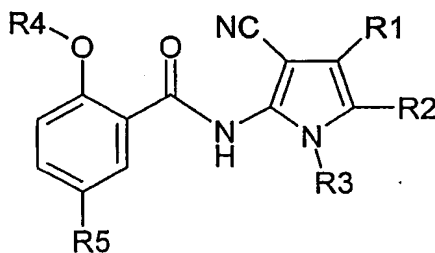
IE



IF

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同权利要求 1 所述,

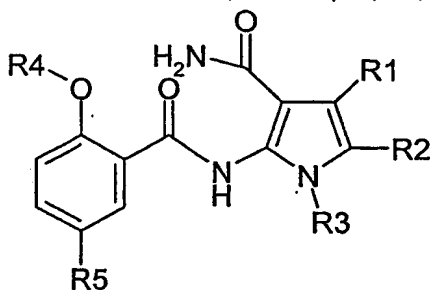
以有机碱为催化剂和酸中和剂, 在惰性溶剂中, 于  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $80^{\circ}\text{C}$  下进行反应, 生成 ID 化合物:



ID

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同前所述,

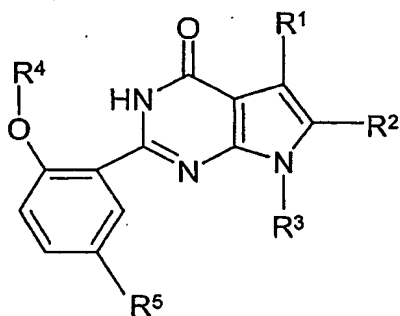
然后使 ID 化合物在酸性水溶液中加热, 得到 IA 化合物:



IA

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同上,

再使 IA 化合物在酸、碱或中性条件下在合适的溶剂中加热回流进行环合反应, 得到通式 I 化合物:



I

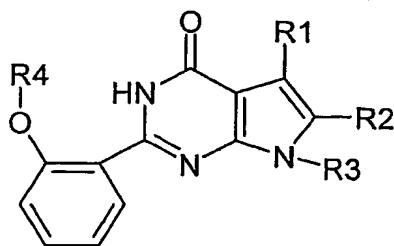
其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同上;

或者, 使相应的 ID 化合物在以下条件下进行环合反应, 直接得到通式 I 化合物,

- a) 在五氧化二磷、水与叔胺的混合物中加热至 100-300°C, 或
- b) 在碱性过氧化氢水溶液中于室温反应或加热进行, 或
- c) 在酸性含水或无水的条件下于室温反应或进行加热;



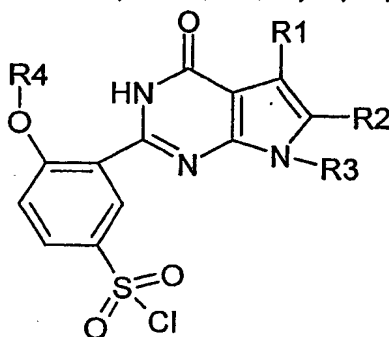
或者, 作为通式 I 特例的其中  $R^5$  为  $SO_2NR^{11}R^{12}$  的通式 I 化合物可通过使  $R^5$  为 H 的 IE 化合物·IF 化合物反应, 得到 IC 化合物:



IC

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  和  $R^4$  的定义同上,

然后使 IC 化合物与氯磺酸单独或在二氯甲烷、氯仿和其它惰性或极性非质子溶剂中进行反应, 得到 IB 化合物:

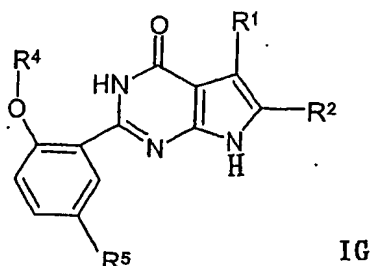


IB

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  和  $R^4$  的定义同上,

再使化合物 IB 与适当的胺在二氯甲烷、氯仿、叔胺或其它惰性或极性非质子溶剂中, 于  $-78^\circ\text{C}$  到  $100^\circ\text{C}$  的温度下进行酰化反应, 得到其中  $R^5$  为  $SO_2NR^{11}R^{12}$  的通式 I 化合物, 其中  $R^{11}$  和  $R^{12}$  的定义同权利要求 1;

或者, 使 IG 化合物:



IG

其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  和  $R^5$  的定义同权利要求 1,

与 IH 化合物在碱催化下在极性非质子溶剂中进行反应,生成通式 I 化合物,



IH

其中 X 为 Cl, Br 或 I,  $R^3$  的定义同权利要求 1,

任选地,使通式 I 化合物与药学上可接受的酸反应,将其转变为其相应的盐。

6. 含有权利要求 1-7 任一项所述化合物作为活性成分和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

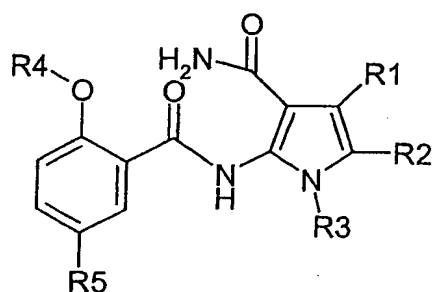
7. 含有权利要求 1-7 任一项所述化合物作为活性成分和兽药上可接受的赋形剂的兽用药物组合物。

8. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物用于制备治疗或预防与磷脂酶与功能相关疾病的药物的用途。

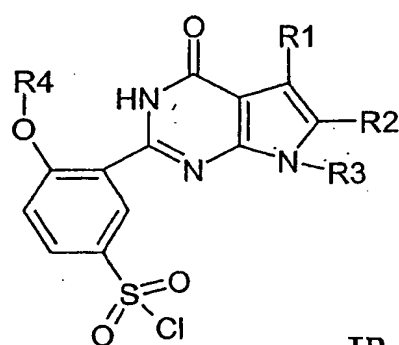
9. 权利要求 11 的用途,其中的疾病为:男性性功能(勃起)障碍、女性性功能障碍,早产,痛经,良性前列腺增生,膀胱阻塞,失禁,规则或不规则心绞痛,高血压,肺高压,充血性心衰,动脉硬化,中风,外周循环系统疾病,血管开放性降低,慢性哮喘,过敏性哮喘,支气管炎,过敏性鼻炎,青光眼,胃肠运动紊乱,惊厥前兆,川崎综合征,硝酸酯耐受,多发性硬化,糖尿病外周神经综合症,

阿尔茨海默症，急性呼吸系统衰竭，牛皮癣，皮肤坏疽，癌细胞转移，脱发，胡桃夹食管，肛裂和缺氧性血管收缩。

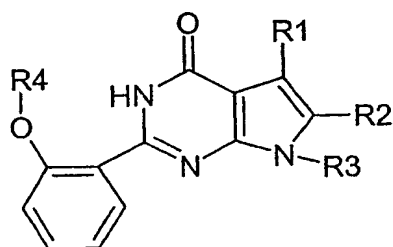
10. 制备通式 I 化合物的中间体 IA-IG:



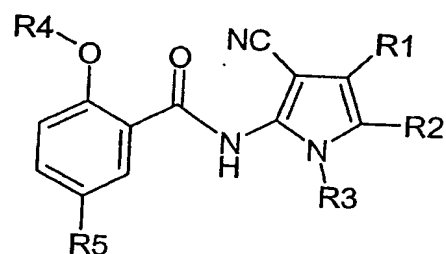
IA



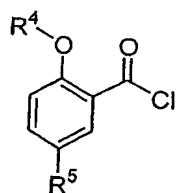
IB



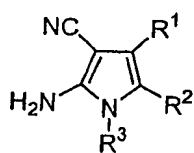
IC



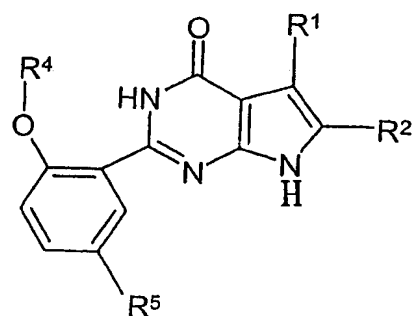
ID



IE



IF



IG

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000487

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07D487/04, C07C63/10, C07D207/00, C07D207/34, A61K31/505, A61P15/00 // (C07D487/04, 239:00, 209:00)  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN: REGISTRY

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1422271 A (SK CHEM. CO. LTD. ET AL.) 04.Jun. 2003(2003-06-04) claim 14, the description, pages10-11, compounds of formula(16), (18), examples	10
X	Shen, Jing ET AL, "Synthesis of sildenafil" Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi (1999), 9(3), 220-222 compound (3)	10
X	Eger, Kurt ET AL, "Synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ribosides and their potential in chemotherapeutics" Journal of Heterocyclic Chemistry (1990), 27(7), 2069-75 compounds 4b	10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06.Sep. 2004 (06.09.2004)

Date of mailing of the international search report

16 · SEP 2004 (16 · 09 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/CN  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, P. R. China

Authorized officer

雷 陆  
Chen Junxia

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No. (86-10)62085570

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000487

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Pichler, Herbert ET AL, "Synthesis of 7-unsubstituted 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines" Liebigs Annalen der Chemie (1986), (9), 1485-505 compounds 1	10
X	Mattson, Ronald J. ET AL, "Selective N-1-methylation of 2-aminopyrroles with sodium hydride and dimethyl sulfate" Synthesis (1979), (3), 217-18 compounds 4、 5	10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2004/000487

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The subject-matter in claim 1, three processes in claim 5 and the intermediates IA, ID, IE, IF in claim 10.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2004/000487

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1422271 A	04-06-2003	WO 0160825 A1	23-08-2001
		AU 200136140 A	27-08-2001
		KR 2001083637 A	01-09-2001
		NO 200203823 A	09-10-2002
		EP 1257553 A1	20-11-2002
		BR 200108395 A	11-03-2003
		KR 358083 B	25-10-2002
		JP 2003523344T	05-08-2003

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000487

A. 主题的分类

IPC7 C07D487/04, C07C63/10, C07D207/00, C07D207/34, A61K31/505, A61P15/00 // (C07D487/04, 239:00, 209:00)  
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC7 C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

STN: REGISTRY

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1422271 A (SK 化学株式会社等), 04.06 月 2003, 见权利要求 14, 说明书第 10-11 页, 化合物式(16)、(18)及实施例	10
X	申静等人, “昔多芬的新合成方法” 中国药物化学杂志 (1999), 9(3), 220-222 化合物 (3)	10
X	Eger, Kurt 等人, “Synthesis of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine ribosides and their potential in chemotherapeutics” Journal of Heterocyclic Chemistry (1990), 27(7), 2069-75 化合物 4b	10

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇  
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引  
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了  
理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的  
发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件  
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,  
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

06.9 月. 2004 (06.09.2004)

国际检索报告邮寄日期

16 · 9月 2004 (16 · 09 · 2004)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

电话号码: (86-10)62085570





## C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	Pichler, Herbert等人, "Synthesis of 7-unsubstituted 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidines" Liebigs Annalen der Chemie (1986), (9), 1485-505 化合物 1	10
X	Mattson, Ronald J.等人, "Selective N-1-methylation of 2-aminopyrroles with sodium hydride and dimethyl sulfate" Synthesis (1979), (3), 217-18 化合物 4、5	10

# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2004/000487

## 第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☐ 权利要求:

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

2. ☐ 权利要求:

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:

3. ☐ 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

## 第II栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

权利要求1要求保护的主体, 权利要求5中的三种方法和权利要求10中的中间体IA、ID、IE和IF。

1. ☒ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: ☐ 申请人的异议书随附加检索费同时提交。

☒ 支付附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2004/000487

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1422271 A	04-06-2003	WO 0160825 A1	23-08-2001
		AU 200136140 A	27-08-2001
		KR 2001083637 A	01-09-2001
		NO 200203823 A	09-10-2002
		EP 1257553 A1	20-11-2002
		BR 200108395 A	11-03-2003
		KR 358083 B	25-10-2002
		JP 2003523344T	05-08-2003

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**